

содержание ацетонитрила 15%, 3–40 мин 15–60%; 0–3 мин – содержание ацетонитрила 10%, 3–40 мин 10–60%; 0–3 мин – содержание ацетонитрила 10%, 3–40 мин 10–70%; 0–3 мин – содержание ацетонитрила 10%, 3–40 мин 10–65%; 0–15 мин содержание ацетонитрила 30%, 16 мин – 50%, 26 мин – 76%) установлено, что для лучшего разделения пиков антрагликозидов необходимо использовать градиентный режим элюирования. Хроматограмма извлечения сенны листьев при этом представлена на рис. 2.

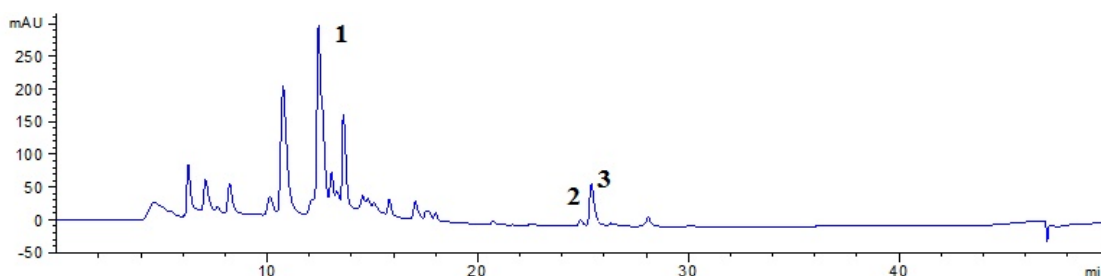


Рис. 2. Хроматограмма извлечения сенны листьев при градиентном режиме элюирования (0–3 мин: содержание ацетонитрила 10%, 3–40 мин: содержание ацетонитрила 10%–60%) подвижной фазы при длине волны 285 нм
(1 – антрагликозиды, 2 – алое-эмодин, 3 – реин)

Вывод. Таким образом, при определении антраценпроизводных в сенны листьях предлагается использовать градиентный режим элюирования.

Литература:

1. Фармакогнозия. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения/ под ред. Г. П. Яковлева. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 863 с.
2. Муравьева, Д.А. Фармакогнозия : учебник / Д.А. Муравьева, И.А. Самылина, Г.П. Яковлев. – М.: Медицина, 2007. – 656 с.

УДК 615.011.5:579

СРАВНЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНОВ В ОТНОШЕНИИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ (*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*, *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*) И ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ (*ESCHERICHIA COLI*, *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*) БАКТЕРИЙ

Старикова А.А.¹, Габитова Н.М.^{1,3}, Мережкина Д.В.²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

³Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт по изучению лепры»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Введение. На сегодняшний день грамположительные и грамотрицательные бактерии представляют собой постоянно растущую угрозу для здоровья человека. Установлена большая активность противомикробных агентов, применяемых в медицине, в отношении первой группы патогенов. Причиной служит наличие у грамотрицательных микроорганизмов двойного мембранного слоя, состоящего из внешней, уникальной по структуре, обеспечивающей механическую защиту, мембраны и внутренней цитоплазматической мембраны. Дополнительной мишенью являются пориновые каналы, находящиеся в нем, и опосредующие приток различных соединений, включая питательные вещества, влияющих на метаболизм и ее рост.

Клеточная мембрана грамположительных бактерий, представлена одним липидным слоем, окруженным многочисленными взаимосвязанными слоями пептидогликана и липотейхоевой кислоты, что делает их более восприимчивыми к веществам, проявляющим антимикробную активность. Показано, что при нарушении ее липидного или белкового состава возникает лекарственная устойчивость к антибиотикам в связи с изменением ее гидрофобности и степени активности поринов. Установлено, что механизм резистентности обусловлен работой эффлюксных насосов, одной из функций которых является отталкивание лекарственного вещества [1].

Доказано, что гетероциклические азотсодержащие производные хиназолинон-4(3H)-она, обладая уникальной структурой, проявляют широкий спектр активности, на степень которой оказывает влияние природа и количество заместителей хиназолинонового ядра. Установлена их способность ингибировать синтез ДНК и способствовать расщеплению бактериальной ДНК-гиразы и топоизомеразы типа IV, вследствие чего происходит гибель патогена [2].

Проявление антимикробного фармакологического действия хиназолинонами, увеличивающегося при комбинировании с другими производными, возможность использования их в качестве исходных веществ для синтеза новых соединений, проявляющих поверхностную активность, создает необходимость всестороннего изучения их фармакологических свойств.

Цель работы. Первичный микробиологический скрининг антимикробной активности *in vitro* новых производных хиназолин-4(3H)-она по отношению к грамположительным (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*) и грамотрицательным (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) бактериям; сравнение их фармакологического действия и строения, обуславливающего липофильность молекулы, для прогнозирования способа воздействия на бактериальную клетку.

Материал и методы. Анализ новых производных хиназолин-4(3H)-она проводили *in vitro* с использованием культур *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, предоставленных клинико-диагностической лабораторией ГKB №3 им. С.М. Кирова г. Астрахани, методом серийных разведений на среде мясopептонного бульона (МПБ).

Растворением навески анализируемого вещества массой 4 мг в 0,5 мл димексида (ДМСО) с последующим добавлением 4,5 мл физиологического раствора, готовили серии растворов с убывающей в геометрической прогрессии с коэффициентом 2 концентрацией: 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 и 0,25 мкг/мл. Препаратом сравнения являлся цефтриаксон, концентрация раствора которого была эквивалентна концентрации рабочего раствора.

Проводили визуальную оценку в проходящем свете после инкубации посевов в течение суток при температуре +37°C. Об интенсивном росте культуры судили по полному помутнению питательной среды.

Определение минимальной подавляющей концентрации (МПК) проводили, выполняя посев 0,05 мл осадка, полученного центрифугированием содержимого каждой пробирки серии при 1500 об/мин, в течение 10 мин и отделении супернатанта, на мясopептонный агар (МПА). Оценивали характерный рост после инкубации посева в течение суток при температуре +37°C. Выбранная методика предполагала шестикратное воспроизведение.

Результаты и обсуждение. Установлена бактериостатическая активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* соединений, содержащих в молекуле нафтенный цикл, а также незамещенное и замещенное – N(R₂) (R = -CH₃) бензойные кольца в положении, связанные с хиназолиноновым ядром кетонной и амидной группой соответственно. Предполагается, что нафтенное производное способно вызывать гибель *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, за счет повреждения клеточных стенок. Действие соединений, содержащих фенильный радикал, сходно для грамотрицательных и грамположительных бактерий. Вероятно, повышение липофильности вещества введением нафтенного заместителя способствует увеличению степени гидрофобного связывания с бактериальной клеткой и, как следствие, облегчению его проникновения через мембрану. Замещенная амидная и ароматическая аминогруппы увеличивают полярность соединений и степень связывания с активными сайтами ферментов, катализирующих процесс репликации ДНК и синтеза белков, определяя другой механизм противомикробной активности.

Выводы. Механизм действия новых производных хиназолин-4(3*H*)-она обусловлен присутствием в их молекуле заместителей, оказывающих влияние на липофильность, как определяющий фактор взаимодействия с патогеном.

Литература:

1. Potential strategies for the eradication of multi-drug resistant Gramnegative bacterial infections / R. Huwaitat [et al.] // Future microbiology. – 2016. – Vol.11, N 7. – P. 955-972. doi.org/10.2217/fmb-2016-0035

2. Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some newer quinazolinone–sulfonamide linked hybrid heterocyclic entities derived from glycine / S.F. Vanparia [et al.] // Medicinal Chemistry Research. – 2013. doi: 10.1007/s00044-012-0320-7

УДК 547.756

СИНТЕЗ АЗОМЕТИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИНА

Степин С.Г.¹, Дикусар Е.А.², Фадеев В.И.¹, Яцко М.В.¹

¹УО «Витебский государственный медицинский университет»

²ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», г. Минск

Введение. Производные изатина проявляют антимикробную, противовирусную, антимикотическую, противоопухолевую, противотуберкулезную, антималярийную, противовоспалительную, анальгетическую, антидепрессантную активность. Их используют для лечения ВИЧ и в качестве противосудорожных и противолейкозных средств [1]. Широкий спектр биологической активности проявляют азометиновые производные изатина и их металлокомплексы [2]. Синтез новых производных известных лекарственных средств путем введения дополнительных фармакофорных групп часто приводит к увеличению их биологической активности [3]. Данный подход может быть использован для создания потенциальных гибридных, химерных и биоизоэстерических лекарственных средств.

Цель работы. Целью работы является синтез азометиновых производных изатина с известными лекарственными средствами: п-аминобензойной кислотой, анестезином, стрептоцидом, гидрохлоридом новокаина и п-аминоазобензолом.

Материал и методы. Для синтеза использовали: изатин «ч» МРТУ 6-09-6553-70, кислота *пара*-аминобензойная ГОСТ 931674, анестезин (субстанция), стрептоцид порошок для наружного применения РУП «Белмедпрепараты», гидрохлорид новокаина (субстанция), 4-аминоантипирин квалификации «чда», ТУ 6-09-3948-75 производства фирмы «ВЕКТОН», *n*-аминоазобензол «ч» ГОСТ 4681-70.

Температуру плавления определяли на приборе ВУСНІ М-565 с автоматической регистрацией температуры плавления.

ИК-спектры записывали на ИК-Фурье спектрометре фирмы Thermo Scientific Nicolet iS 10 в таблетках калия бромида.

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на спектрометре Bruker Avance-500 в растворе дейтерохлороформа. Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов дейтерированного растворителя (CDCl₃, δ_Н 7,26; δ_С 77,2 м.д.).

Хромато-масс спектр записаны на тройном квадрупольном масс-спектрометре с ионной ловушкой QTRAP 5500 (AB SCIEX) с прямым вводом пробы. Диапазон масс 50-350 при сканировании. Проба растворена в метаноле (концентрация 50 нг/мл).

Методика синтеза. К 1 ммоль изатина и 1 ммоль аминосоединения **1-5**, растворенного в 20 мл этанола прибавили 5 капель ледяной уксусной кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании на магнитной мешалке в течение 4-х часов. После частичной отгонки растворителя смесь охлаждали при комнатной температуре и в морозильной камере холодильника. Выпавшие кристаллы отфильтровывали в вакууме на фильтре Шотта, промывали холодным этанолом и сушили в воздушном термостате при 40°C. Выходы соединений **6-10** составили 70-80%.